

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N° 1074

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacqueline, Yvonne, Marie ANDRILLON-NARDY

Externe des Hôpitaux de Rouen

Née le 16 Avril 1931, à SINCENY (Aisne)

Présentée et soutenue publiquement le

LES FIBRINOLYSES AIGUES

Position actuelle du problème

Président : Monsieur LORTAT-JACOB (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne

PARIS - VI^e

1961

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

(-:-

Année 1961

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Jacqueline, Yvonne, Marie ANDRILLON-NARDY

Née le 16 Avril 1931 à Sinceny
(Aisne)

Externe des Hôpitaux de Rouen

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

LES FIBRINOLYSES AIGUES

Position actuelle du problème

-:-

Président : Monsieur LORTAT-JACOB (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1961



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAILLIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESSEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

MM.
Anatomie DELMAS (A)
Anatomie pathologique DELARUE (J)
Anesthésiologie BAUMANN (J)
Bactériologie FASQUELLE (R)
Biochimie médicale JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education
physique et aux Sports CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker) REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais) MOUQUIN (M)
..... (Beaujon SICARD (A)
..... (Cochin QUENU (J)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu PATEL
..... (Saint-Antoine GOSSET (J)
..... (Salpêtrière MOULONGUET (P)
CORDIER (G)
LORTAT-JACOB
LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et
orthopédique (Enfants-Malades) FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique
et réparatrice (Cochin) MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovasculaire (Broussais) de GAUDART d'ALLAINES (F)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié) DECOURT (J)
Clinique génétique médicale (E.Mal) LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca) FUNCK-BRENTANO (P)

Gérontologie	BOURLIERE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GARCIN (R)
(Cochin)	BROUET
(Cochin)	JUSTIN-BESANCON (L)
(Hôtel-Dieu)	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Broussais)	SOULIE (P)
(Pitié)	DREYFUS (G)
(St-Antoine)	KOURILSKY (R)
(Boucicaut)	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nu- trition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	DAVID
(Baudelocque)	LACOMME (M)
Cliniques obstétricales (Port-Royal)	VARANGOT
(Foch)	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.	LEPAGE
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire	TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phthisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	de SEZE
Histologie	VERNE (J)

	MM.
Hygiène des collectivités (ch. à t.pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale, et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ
Pathologie et thép.générales	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	PARROT
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	LEGER
Thérapeutique	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	(CABROL (C) COUINAUD (C) OLIVIER (G) GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr.s.ch.
Anatomie pathologique	BUSSE (F) GOUYGOU (Ch) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G) (NEVOT (A) pr.s.ch.
Bactériologie	BARBIER (P) CHRISTOL (D) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	DESGREZ (P) pr.s.ch. POLONOVSKI (J) m.conf. SCHAPIRA (G) pr.t.p.
Carcinologie	DENOIX (P) MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDoux-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMAN-DUPLESSIS (H)

MM.

Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) COUJARD (R) pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J) CORNET (A) BOYER (J) pr.s.ch. CORRE-HURST (Mme L) BASTIN (R) DUPONT (V) DEROBERT (L) pr.s.ch. HADENGUE (A) FOURNIER (E) GUENIOT (M) ALBAHARY (C) LHERMITTE (F) GRANJON (A) HERVET (E) LE LORIER (G) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) THOYER-ROZAT (J) BREGEAT (P) SARAUX (H) JUDET (R) RAMADIER (J) DEBAIN (J) BRUMPT (L.C) pr.s.ch. CHABAUD (A) BARCAT (J) BINET (J.P.) CAUCHOIX (J) CHATELIN (C.L) DUBOST (Ch) DUBOST (Cl) FAUREL (J) FLABEAU (F) GERMAIN (A) LOYGUE (J) MERCADIER PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G) SCHNEIDER (J)
Histologie	
Hydrologie	
Hygiène	
Maladies infectieuses	
Médecine légale	
Médecine du travail	
Neurologie	
Obstétrique	
Ophtalmologie	
Orthopédie	
Oto-rhino-laryngologie	
Parasitologie	
Pathologie chirurgicale	
Pathologie exotique	

	MM.
Pathologie expérimentale	(CROSNIER (J)
	HARTMANN (L)
	LOEPER (J)
	MAURICE (J)
Pathologie expérimentale	(PLAS (F)
	RICHET (G)
	AUSSANNAIRE (M)
	BOUR (H)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISSAUD (H)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CASTAIGNE (P) m.conf.
Pathologie médicale	CATINAT (J)
	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	FREZAL (J)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl)
	LESOBRE (R)
	MACREZ (C)
	NICK (J)
	PEQUIGNOT (H)m.conf.
	ROYER (P)
	WOLFROMM (R)
	JOSEPH (R)
Pédiatrie-Puériculture	MANDE (R)
	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	ROSSIER (A)
Pharmacologie	LEVY (Melle J)pr.s.ch
	BOISSIER (J)
	LECHAT (P)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	GOUGEROT (L)m.conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
	CERNEA (F)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A)m.c.agr
	GRELLET (M)
	CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurg.	(ABOULKER (P)	Clinique obstétricale	(GRASSET (J)
	(AMELINE (A)		(MAYER (M)
	(HUGUIER (J)		(RAVINA (J)
	(OLIVIER (C)	Clinique ophtalmol.	(DESVIGNES (P)
	(PADOVANI (P)		(OFFRET (G)
	(POILLEUX (F)	Clinique oto-rhino- laryng.	(MADURO (R)
Clinique médicale	(ROUX (M)		
	(VERNE (J.M.)	Clinique pédiatrique et puéricul- ture	(LAPLANE (R)
	(HAGUENEAU (J)		
	pr.s.ch.	Clinique psychiatrique	(BARUK (H)
	(DOMART (A)		
	(PERRAULT (M)	Clinique urologique	(KUSS (R)
	(RAMBERT (P)		
	(THIEFFRY (S)		

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) pr.s.ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H)
	Melle CHAINTREUIL (G)
	Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque	M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes chers Parents

En témoignage de mon affection
et de ma reconnaissance.

A mes Grands-Parents

A mes Beaux-Parents

Avec mes plus affectueux senti-
ments

A mon Mari et à mon fils Benoist

A ma famille

A tous mes Amis.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur LORTAT-JACOB

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse

Hommage respectueux

A mes Maîtres d'Externat et d'Internat
des Hôpitaux de Rouen

Monsieur le Docteur DUPREY

Monsieur le Docteur POTEZ

Monsieur le Docteur ANDRIEUX

Monsieur le Docteur JOUANNOT

Monsieur le Docteur THOREL

Monsieur le Docteur GREZE

Monsieur le Docteur RENAULT

En remerciement de leur enseignement
et de leurs précieux conseils.

A Messieurs les membres de mon Jury
de thèse

LES FIBRINOLYSES AIGUES

Position actuelle du problème

-:-

INTRODUCTION

-:-

On connaît maintenant le mécanisme normal de la coagulation sanguine, et donc les perturbations susceptibles de donner lieu à une hémorragie. Mais celle-ci peut apparaître dans des conditions étiopathogéniques fort différentes du moment qu'elles aboutissent, par des voies diverses, à un état s'opposant à la formation de l'hémostase, du caillot.

De connaissance récente, les fibrinolyse représentent une cause d'hémorragie, encore que l'état de fibrinolyse puisse, lui aussi relever de divers facteurs:

- il peut s'agir, en effet, de l'activation d'un facteur plasmatique inactif, la pro-fibrinolyse, ou plasminogène, par un enzyme, la fibrinolysekinase, en plasmine ou fibrinolyse active, celle-ci étant elle-même inhibée par une antilyse. Ce mécanisme paraît en cause dans ce qu'on appelle les fibrinolyse aiguës, pulmonaires, obstétricales, hépatiques, chirurgicales, ou encore dans le choc, dans les états d'anoxie. Mais il existe également des fibrinolyse plus directes, telles sans doute que celles qui sont observées en pathologie prostatique, cancer de la glande, prostatectomie. Car le tissu prostatique normal contiendrait un enzyme capable de lyser le fibrinogène et la fibrine, et plus encore s'il s'agit de tissu néoplasique.

Si bien que les fibrinolyse représentent un syndrome aigu susceptible d'être rencontré dans des conditions cliniques fort diverses. Mais le syndrome hémorragique ainsi déclenché diffère profondément des autres formes étiologiques d'hémorragies, et n'obéit nullement aux mesures thérapeutiques classiquement utilisées dans ces cas. Il faut donc connaître ces fibrinolyse aiguës, afin de les diagnostiquer, et de leur opposer à temps, un traitement efficace, le fibrinogène lui-même ne semblant guère utile. Ce n'est que depuis peu que l'on dispose de nouvelles techniques d'inhibition des enzymes protéolytiques dont l'effet a été qualifié récemment de "dévastateur" par VERGOZ, LANDE et L. LEGER.

Sans nous consacrer plus particulièrement à l'hématologie, ni à la chirurgie, ni à l'obstétrique, mais en pensant faire une carrière de médecine générale, il nous a néanmoins paru utile d'étudier de près ces syndromes hémorragiques de fibrinogénolyse, afin d'en mieux connaître les circonstances d'apparition, le mécanisme, la prévention et le traitement. A vrai dire, les formes aiguës sont les plus fréquentes: ces protéolyse aiguës compliquent la pratique chirurgicale et la pratique obstétricale. Mais il existe également des formes subaiguës, qui sont les fibrinolyse proprement dites, plus rares que les formes aiguës, mais plus importantes sans doute, du fait qu'elles sont médicales, et par conséquent d'un diagnostic étiologique beaucoup plus difficile. Ou bien le syndrome hémorragique demeurera discret, ou bien il prendra également des formes cataclysmiques. Les fibrinolyse médicales s'observent alors chez un porteur de cancer prostatique, chez un porteur de cancer pancréatique, chez un leucosique, un polyglobulique, un thrombo-

cytopénique, enfin, chez un cirrhotique, dont on connaît la tendance à l'hémorragie.

Nous nous trouvons donc devant un problème clinique d'autant plus important qu'il s'agit de porter à temps le diagnostic étiologique exact des manifestations hémorragiques, afin de leur opposer une mesure efficace.

Nous nous proposons donc d'envisager les divers aspects de la question des fibrinolyse :

- leurs formes étiologiques d'abord, mécanisme général, commun aux diverses circonstances susceptibles de donner lieu à ces hémorragies, puis états anatomocliniques particuliers : certaines hémopathies, puis les formes obstétricales, les formes chirurgicales, les formes médicales enfin;

- leur prévention et leur traitement, enfin transfusions symptomatiques, certes, mais surtout traitement étiologique recourant depuis peu à l'inhibiteur d'enzymes de Kunitz.

o

Mais auparavant, nous voudrions, sans faire un véritable "Historique" des fibrinolyse, citer quelques noms, quelques dates, quelques faits qui se rattachent à l'acquisition des notions qui donnent aujourd'hui à la question son aspect actuel.

Nos recherches nous ont montré que la fibrinolyse avait été étudiée par DASTRE dès 1895, in vitro puis in vivo, expérimentalement: il s'agissait "de la digestion de la fibrine fraîche par les solutions

salines faibles", étudiée également par RULOT en 1903-1904, qui admettait l'intervention des leucocytes dans l'autolyse de la fibrine, ou fibrinolyse de DASTRE. S. PINKUS s'occupe en 1906-1907 de la fibrinolyse, tandis que France DOYON et ses collaborateurs A. MOREL et N. KAREFF précisent l'origine du fibrinogène, dosent celui-ci dans le sang rendu incoagulable par l'atropine, enfin mettent au point un procédé de dosage du fibrinogène (1905). Par la suite (1912) DOYON établit les rapports du foie avec la coagulation sanguine. WHIPPLE en 1911 avait montré que le taux de fibrinogène sanguin était modifié par la nécrose hépatique expérimentalement provoquée par le chloroforme, thème repris par MINOT en 1915, tandis qu'en 1914 GOODPASTURE publiait une très vaste étude sur le fibrinogène et son origine hépato-intestinale. NOLF en 1927 se demandait si le fibrinogène était sécrété par le foie. La fibrinolyse clinique ne commença à être étudiée qu'avec OPITZ qui en 1924 décrit une afibrinogénémie et une thrombopénie dans une tuberculose hépatique étendue. Mac FARLANE en 1937-1938 observe des cas de fibrinolyse post-opératoire, et décrit également un cas d'afibrinogémie congénitale chez un petit garçon. Depuis 1951, les cas cliniques se sont multipliés, fibrinolyse obstétricale, avec les observations de FIGEAUD en 1951, de GRASSET et BRET, de LEPAGE en 1952, très récemment cas de LEVY, PARET ET BERGER (1961)

- fibrinolyse aussi en pathologie hépatique, avec les cas de VACHON (1952); observations de BOULET et SERRE, en 1954, concernant des hémorragies de la cirrhose hépatique, par fibrinolyse (1954) . Avec TAGNON (1952) une nouvelle circonstance de fibrinolyse apparaît: le cancer de la prostate, dont ABOULKER en 1955, LOMBARDO en 1958 apportent

des exemples.

Enfin la chirurgie apparaît comme un facteur favorisant les grandes fibrinoly-ses aiguës, mais le plus souvent, il s'agit d'interventions chez des cirrhotiques (anas-tomose porto-cave) et le facteur hépatique ne peut alors être exclu.

Ces dernières années, enfin, les efforts ont tendu à mieux déceler cette cause particulière d'hémorragie, et à la prévenir ou à la combattre. STEFANINI dès 1953; mais en France SOULIER à partir de 1956, LANDE, LEGER, VERGOZ en 1960-1961, appliquent aux fibrinolyse les inhibiteurs d'enzymes avec de bons résultats.

PREMIERE PARTIE

FORMES ETIOLOGIQUES

-:-

Il est évident que pour traiter une affection, il faut la connaître, connaître les circonstances dans lesquelles elle se produit, par quel mécanisme elle se réalise, afin d'agir non pas seulement de façon symptomatique, mais aussi de façon causale, étiologique.

On connaît aujourd'hui les étapes successives de la coagulation sanguine, ce qui permet de situer à des échelons fort différents le trouble responsable de l'hémorragie.

A/ MECANISME DE LA FIBRINOLYSE

Dans le mécanisme de la fibrinolyse, à vrai dire il faut distinguer deux conséquences à la fois distinctes et ayant entre elles des points communs :

- l'afibrinogénémie,
- la fibrinolyse proprement dite.

Dans un cas, il n'y a pas ou pas assez de fibrinogène, dans l'autre, un fibrinogène quantitativement suffisant au départ est détruit, lysé.

L'afrinogénémie est due à la libération de grandes quantités de thromboplastine provoquant la précipitation de tout ou majeure partie du fibrinogène sanguin en fibrine. (Un taux de fibrinogène d'un gramme par litre suffit à assurer une hémostase suffisante, les accidents hémorragiques ne survenant qu'à des taux inférieurs à 0,60 grammes par litre.

Le placenta, la caduque, et même le liquide amniotique, sont très riche en thromboplastine. En particulier, le décollement du placenta libère des quantités massives de thromboplastine tissulaire; or, nous expliquent J. LEVY, B. PARENT, A. NICOLAS et R. MERGER à propos de la fibrinolyse aiguë obstétricale, la majeure partie du délai nécessaire à la coagulation normale correspond précisément à la libération de la thromboplastine, et le temps de coagulation du sang en présence d'un excès de thromboplastine, ce que l'on appelle le temps de Quick, n'excède pas la durée de douze secondes. On peut donc s'attendre à ce que la libération d'une forte quantité de thromboplastine provoque la transformation "explosive" de la prothrombine en thrombine, puis du fibrinogène en fibrine.

Certes dans le cas du décollement placentaire, des circonstances pathologiques font qu'au lieu de demeurer un phénomène local, cette transformation s'étend dans la circulation générale: Expérimentalement, NOLF et ADAM avaient montré que l'injection intra-veineuse de thrombine entraînait soit la mort par coagulation massive du sang dans le coeur droit et l'artère pulmonaire, si la dose avait été massive et injectée très rapidement, soit un état d'incoagulabilité sanguine si la dose, modérée avait été poussée lentement dans la veine.

Mais la fibrinolyse est un mécanisme différent, puisqu'elle est due à l'activation d'une globuline plasmatique, le plasminogène, dit encore profibrinolyse, en plasmine active. L'intensité de la fibrinolyse dépend de deux facteurs antagonistes; les facteurs activateurs du plasminogène : fibrinolyso-kinase; les facteurs neutralisant la plasmine: antiplasmine.

Toujours en ce qui concerne la fibrinolyse obstétricale, l'utérus, le placenta, contiennent de grandes quantités de fibrinolyso-kinase : la fibrinolyse peut donc se produire par libération de ces kinases activateurs qui ensuite passent dans la circulation.

L'afibrinogénémie et la fibrinolyse semblent en apparence distinctes, tout en offrant des traits communs :

- au départ, le syndrome hémorragique est le déversement dans la circulation sanguine d'éléments de lyse de la fibrine et du fibrinogène, éléments qui sont, selon les catégories étiologiques de la fibrinolyse; placentaires, pulmonaires, hépatiques, prostatiques;

- puis sous cette action l'ensemble des facteurs de la coagulation (et non seulement le fibrinogène) disparaissent progressivement du sang. S'il y a afibrinogénémie, l'excessive ampleur du processus de coagulation consomme rapidement la prothrombine et les systèmes activateurs, convertine-accélélerine par ailleurs, la fibrinolyse peut souvent être une protéolyse diffuse qui détruit la fibrine, mais aussi le fibrinogène les facteurs anti-hémophiliques, la prothrombine, les systèmes activateurs. Si le mode de constitution du syndrome hémorragique

diffère, l'anomalie initiale dans les deux cas entraîne une série de réactions en "cascades" avec pour effet commun une carence globale des facteurs de coagulation sanguine. Le mécanisme initial peut varier l'afibrinogénémie et la fibrinolyse dérivent l'une de l'autre: la fibrinolyse pure entraîne un appauvrissement progressif en fibrinogène, puisque les caillots ne tenant pas doivent être sans cesse reformés. Mais à l'inverse, une afibrinogénémie pure provoque une fibrinolyse réactionnelle de défense, comme ce que l'on observe lors des thromboses. Dans les fibrinolyse obstétricales, on trouvera le plus souvent à l'origine la précipitation du fibrinogène alors même que l'activité lytique est anormale.

Pour J.P. SOULIER, pourtant, il faut convenir que la physiopathologie des fibrinolyse est loin d'être élucidée. Lorsqu'il s'agit de fibrinolyse du cancer de la prostate, il faut noter que la glande sécrète un liquide de très forte activité fibrinolytique. Si la glande est en outre le siège d'une transformation maligne, ce pouvoir fibrinolytique est encore accru. Sans doute faut-il admettre qu'un tel cancer prostatique, souvent accompagné de métastases osseuses multiples, soit capable de laisser diffuser dans l'organisme les enzymes porteurs de cette activité fibrinolytique.

Mais les fibrinolyse aiguës peuvent apparaître dans les suites opératoires en dehors de toute notion de cancer et d'atteinte prostatique. Il faut donc chercher une autre origine, qu'il s'agisse de formes chirurgicales ou de formes obstétricales: le poumon, l'utérus, ne semblent pas contenir des quantités élevées de ferments fibrinolytiques.

Pourtant, selon FERGUSSON et J. LEVIS, le poumon et l'utérus doivent être considérés comme les deux sources essentielles d'activateurs du plasminogène. Il existe dans le sang circulant, dans les conditions normales, un facteur nommé plasminogène, ou profibrinolysine, qui, mis en présence d'un activateur d'origine pulmonaire ou d'origine utérine, est capable de provoquer une protéolyse, et surtout une fibrinolyse massive, cela en un délai très bref. On peut donc admettre que la libération de ces activateurs au cours de l'intervention pulmonaire, ou de manœuvres obstétricales puisse être capable de déclencher les accidents brusques de fibrinolyse aiguë.

Mais la question n'est pas si simple: car le poumon, l'utérus gravide, sont également avec le cerveau, les deux sources les plus riches de thromboplastine, c'est-à-dire précisément une substance très activatrice de la coagulation sanguine. C'est pourquoi BRET et FIEHRER, SCHNEIDER, ont défendu l'idée que la phase initiale des accidents correspond à des coagulations intravasculaires innombrables sous l'influence d'une pénétration massive de thromboplastine dans la circulation. Les phénomènes de fibrinolyse seraient alors secondaires, et répondraient à la mise en jeu des processus de reperméabilisation vasculaire, ce qui a lieu, de façon banale, dans les thromboses des petits vaisseaux.

On peut donc conclure qu'en effet il demeure bien des obscurités dans l'interprétation de ces curieux accidents de protéolyse; mais en pratique clinique, leur place est importante, et il faut les connaître.

B/ FORMES CLINIQUES

Les formes peuvent être :

- médicales
- obstétricales
- chirurgicales.

- Parmi les formes médicales, nous citerons les fibrinolyse des cirrroses du foie, des leucoses.

Dans la première éventualité, la grande majorité des observations concerne une fibrinolyse aiguë post-opératoire, après anastomose porto-cave chez un cirrhotique qui fait déjà des hémorragies. Ici l'étiologie n'est pas pure, et l'on doit se demander s'il faut y faire intervenir le facteur hépatique, dont la responsabilité dans les fibrinolyse aiguës a été dénoncée il y a déjà longtemps, ou l'acte chirurgical proprement dit.

Pourtant, il existe des observations de fibrinolyse aiguë chez les hépatiques non opérés. P. BOULET, H. SERRE et leurs collaborateurs en ont décrit deux cas :

1/ dans une première observation, la fibrinolyse spontanée est apparue chez un cirrhotique, après stabilisation d'un purpura hémorragique hypoprothrombinémique et en dehors de tout nouvel épisode hémorragique;

2/ dans un second cas, une fibrinolyse spontanée est décelée, et retrouvée ultérieurement à chaque bilan d'hémostase chez un cirrhotique également. Une ponction biopsie de foie fut réalisée sans incident,

ce qui permet à H. SERRE et P. BOULET de penser que la fibrinolyse ne joue pas un rôle important dans la physiopathologie des hépatiques.

On trouve dans la littérature médicale mondiale de ces dernières années, des exemples analogues de fibrinolyse aiguë "spontanée" chez des cirrhotiques, en dehors de toute intervention chirurgicale. Nous ne les multiplierons donc pas.

G. GIRAUD et ses collaborateurs ont rapporté un cas de syndrome hémorragique mortel au cours d'une leucose myéloïde: les hémorragies furent attribuées à une fibrinolyse aiguë. Dans cette observation, deux points sont particulièrement utiles à retenir:

- les anomalies d'ordre cytologique: caractère atypique des myélocytes et existence d'un hiatus leucémique: il s'agissait donc d'une leucose aiguë myélocitaire, à classer parmi les leucémies aiguës;

- l'existence d'un syndrome hémorragique par fibrinopénie et fibrinolyse, dont l'existence, selon GIRAUD et CAZAL (1954) n'avait encore jamais été décrite au cours des hémopathies malignes.

o

- Les formes chirurgicales sont beaucoup plus fréquentes; mais il faut noter que l'on y fait figurer des cas opérés, certes, mais sur des indications qui, à elles seules, sont reconnues comme susceptibles de déclencher la fibrinolyse aiguë, qui alors se rangerait dans les formes médicales: nous voulons parler d'une part des cirrhoses hépatiques, dans lesquelles on réalise une anastomose porto-cave, avec dans les suites

opératoires, un syndrome de fibrinolyse aiguë; mais nous avons dit que la cirrhose hépatique pouvait donner lieu à la fibrinolyse aiguë;

- d'autre part, des cancers de la prostate, qui à eux seuls également peuvent entraîner la fibrinolyse aiguë ainsi médicale, mais celle-ci sera d'autant plus facilitée que le cancer prostatique aura été opéré, manipulé: et l'on parlera alors, assez arbitrairement, de formes chirurgicales.

VERGOZ, LANDE et LEGER, dans leurs essais thérapeutiques ont étudié 39 cas de protéolyse aiguës survenant presque toujours au cours de la chirurgie de l'hypertension portale; un seul cas relevait de la chirurgie thoracique, une exérèse de neurinome.

Il s'agissait par ailleurs de 13 cas d'anastomose porto-cave, de 9 anastomoses spléno-rénales, d'une anastomose omphalo-cave, de huit splénectomies, de trois explorations ou iléo-portographies, d'une ligature de varices oesophagiennes, d'une ligature du pédicule coronaire stomacique, d'une ligature de l'artère hépatique, d'une décapsulation hépatique. En somme, des interventions fort diverses, avec comme facteur commun d'abord la cirrhose du foie, ou au moins l'hypertension portale, ensuite, l'acte chirurgical proprement dit. Car on sait que l'activité fibrinolytique augmente habituellement au cours de toute intervention chirurgicale (BIGGS et Mac FARLANE). Mais cette augmentation demeure très modérée, et ne peut être mise en évidence que par des techniques délicates, et nullement par la clinique. De plus, le phénomène est le plus souvent très fugace. Dans les interventions pour hypertension portale, VERGOZ et LEGER

ont constaté que c'est essentiellement pendant le temps de l'anastomose vasculaire que le sérum présente le maximum d'activité fibrinolytique. Cliniquement, la tendance hémorragique per ou post-opératoire a été attribuable avec certitude à un processus fibrinolytique dans 12 cas, sans évolution fatale d'ailleurs:

- au cours de l'opération, le saignement dans le champ opératoire est anormalement important, et dans les échantillons de sang prélevé dans les tubes à hémolyse, le caillot s'est redissous rapidement: 5 fois au cours de splénectomie, et deux fois au cours d'anastomoses porto-caves:

Dans les heures post-opératoires, on a pu observer un suintement sanguin continu par la plaie, ce qui a été rattaché à une fibrinolyse dans deux cas d'anastomose porto-cave, dans un cas d'anastomose spléno-rénale, dans un cas de splénectomie, enfin à la suite de l'ablation du neurinome intra-thoracique.

Le traitement par l'inhibiteur de KUNITZ a été efficace, nous y reviendros.

G. MARCHAL et ses collaborateurs ont eux aussi observé une fibrinolyse aiguë, mais qui connut une évolution mortelle (1959) au cours d'une anastomose porto-cave pour cirrhose compliquée d'hématémèses récidivantes; lors de la ligature, et au clampage de la veine porte puis à la section de celle-ci il se produit une chute tensionnelle, les pertes sanguines sont compensées. Après l'anastomose, au bout de vingt minutes environ commence un saignement diffus en nappe, très abondant, qui gêne considérablement la fin de l'intervention, s'accompagne d'une chute tensionnelle importante non corrigée par une

transfusion. Devant la constatation d'une incoagulabilité sanguine in vitro, après addition de thrombine, on porte le diagnostic de fibrinolyse. Une transfusion de fibrinogène n'a qu'un effet transitoire, et bientôt le saignement continue de toutes parts, drain thoracique, drain abdominal, points de piqûre, malgré des doses élevées de fibrinogène, 12 gr/ de sang, 21 flacons, de plasma, 4 flacons. Les examens de laboratoire confirment que la fibrinolyse est intense, et la mort survient en quelques heures, après une perte sanguine d'au moins dix litres. Pourtant avant l'intervention les tests de l'hémostase étaient normaux, le thromboélastogramme ne montrait pas de fibrinolyse, le complexe prothrombinique était normal à plusieurs reprises.

Pendant l'intervention, une heure et trois heures après le début du syndrome hémorragique, les résultats sont identiques: sang incoagulable malgré la thrombine et le calcium administrés, la fibrinolyse est particulièrement intense; le fibrinogène, indosable. On constata la lyse du caillot provoquée par le plasma pathologique sur un sang normal compatible. Le thromboélastogramme devait d'ailleurs bien objectiver les caractères et l'intensité de la fibrinolyse;

- le tracé du sang du malade est une ligne droite, prolongation indéfinie de r;

- l'addition d'un égal volume de plasma normal ou de fibrinogène bovin entraîne la formation d'un début de caillot qui, très rapidement, est ensuite complètement lysé;

- le mélange à parties égales de plasma normal et de plasma pathologique a un temps de lyse de quatre minutes. L'addition de

20 p. cent du plasma pathologique à un plasma normal donne un temps de lyse de douze minutes.

- après conservation du plasma quarante huit heures à 0°, l'activité lytique persiste, mais affaiblie.

La fibrinolyse retentit également sur les facteurs du complexe prothrombinique. Le temps de Quick est indéfini, même en présence de fibrinogène bovin. Avec du plasma frais normal, le plasma pathologique donne un temps de Quick de 37 secondes, alors que celui du témoin est de 14 secondes.

Le taux de pro-accélélerine est pratiquement nul, la prothrombine est à 20 p. cent, le complexe VII, proconvertine et facteur Stuart est de 70 p. cent. Le tracé électrophorétique montre qu'il s'agit bien d'une protéolyse non spécifique; le taux des plaquettes est demeuré normal: 220.000.

Dans le mécanisme de ces accidents, G. MARCHAL fait intervenir la libération d'activateurs tissulaires de la fibrinolyse, les tissus pulmonaires, utérins étant particulièrement riches en ces éléments;

- le rôle de l'anoxie, d'un choc hémorragique, vraisemblable mais non prouvé;

- l'incompatibilité du sang transfusé, qui rendrait compte de nombreuses fibrinolyse aiguës post-opératoires, voire per-opératoires;

- les cirrhoses du foie comportant une fibrinolyse spontanée qui s'aggrave lors de l'intervention. Les observations publiées

semblent indiquer que puisque le rôle du foie dans l'équilibre fibrinolytique est incontestable, la chirurgie hépatique est celle qui s'accompagnerait au maximum de syndromes hémorragiques avec fibrinolyse et protéolyse. Sur 55 interventions chirurgicales majeures, la chute du fibrinogène et le syndrome de fibrinolyse apparaissent 12 fois.

Dans le cas particulier de la chirurgie portale, qui fournit le gros contingent des fibrinolyse aiguës chirurgicales, divers facteurs prédisposants sont réunis :

- l'atteinte primitive du foie;
- l'anoxie hépatique lors du clampage portal;
- la résection du lobe de Spiegel, souvent hypertrophié.

Le diagnostic repose sur la constatation facile en salle d'opération, d'une incoagulabilité sanguine en présence de thrombine; alors que les doses de calcium administrées ont été suffisantes; autre élément du diagnostic, l'échec total de l'administration de doses élevées et précoces de fibrinogène. La fibrinolyse aiguë du cirrhotique ne paraît pas réversible.

A côté de la chirurgie portale chez le cirrhotique - ou en dehors de la cirrhose par hypertension portale - il faut placer la chirurgie prostatique qui se confond d'ailleurs avec le cancer prostatique non opéré. Dès 1952, TAGNON établissait un rapport entre le syndrome hémorragique des cancers de la prostate et la fibrinolyse aiguë, et apportait deux observations personnelles, bientôt complétées de quatre autres; dans

le même temps, P. ABOUIKER et J.P. SOULIER en suivaient deux autres. Cliniquement, le diagnostic peut déjà être soupçonné, car le plus souvent il s'agit d'un homme de plus de 50 ans, présentant des signes prostatiques jusque-là méconnus et objectivés à l'interrogatoire. Or dans tous les cas, il s'agirait de néoplasmes évolués, déjà métastatiques, avec métastases osseuses ou pulmonaires (TAGNON). Quant au tableau hémorragique, il est représenté par des ecchymoses très étendues, rouge lie de vin, différentes du purpura habituel, évoquant plutôt les vascularites aiguës ou suraiguës des purpuras fulminants. Il n'y a pas de fièvre, l'état général est habituellement conservé. Des hématomes sont possibles en particulier périrénaux, des épistaxis, des gingivorragies voire des hématuries, peuvent être présentes.

En somme : ecchymoses très étendues au niveau du tronc et des cuisses chez un homme âgé, sans passé hémorragique: il faut alors toujours penser à une fibrinolyse prostatique, surtout en cas d'hématuries.

Le diagnostic est confirmé par le syndrome humoral: fibrinolyse in vitro, dissolution secondaire du caillot, diminution du taux du fibrinogène, augmentation des facteurs lytiques; mais outre la fibrinolyse, il y a lyse des autres facteurs de coagulation, des éléments du temps de Quick en particulier, prothrombine, proconvertine, proaccéléline, sont diminués. Plus que d'une fibrinolyse, c'est donc d'une protéolyse qu'il s'agit véritablement, dans le cas d'ABOULKER il n'y avait pas de thrombopénie, mais une augmentation de la profibrinolyse sans consommation des facteurs lytiques,

comme c'est le cas dans les fibrinolyse aiguës; tout se passe donc selon cet auteur comme si la fibrinolyse prostatique était une entité particulière; pourtant son évolution est variable, mortelle, ou régressive, parfois récidivante.

Le syndrome serait fréquent, puisque sur 48 cas de cancer prostatique avec métastases TAGNON le note 6 fois, soit 12 p. cent des cas. Le mécanisme de la fibrinolyse prostatique s'expliquerait comme suit:

- activation d'un facteur plasmatique inactif, comme dans les formes aiguës, pulmonaires, obstétricales, anoxiques, chirurgicales, mais aussi activité fibrinolytique directe, à partir du tissu prostatique, activité encore accrue lorsque la glande est néoplasique.

LOMBARDO constate en chirurgie prostatique, que le fibrinogène est abaissé dans 20 p. cent des cas.

o

En chirurgie osseuse, en chirurgie thoracique, il est possible, rarement il est vrai, d'observer des fibrinolyse aiguës: nous citerons le cas rapporté par G. LORD et concernant une malade de 81 ans, opérée d'une arthrodèse avec prothèse de la hanche pour séquelle de fracture du col.

Dans les suites immédiates survint une hémorragie très importante de sang strictement incoagulable, infiltrant la région opérée et souillant les pansements. Malgré l'injection de six litres de sang, huit grammes de fibrinogène et six grammes de gluconate de calcium, cette fibrinolyse s'est révélée irréversible, et la malade devait rapidement

succomber.

En chirurgie ni prostatique, ni hépatique, citons encore le cas de fibrinolyse aiguë après chirurgie biliaire rapporté par M. ROUX, le cas de splénectomie de MIALARET, les trois cas chirurgicaux de C. FRILEUX, dont un seul devait guérir. Pour J. BAUMANN, aucune variété de chirurgie n'est exempte de cette complication heureusement rare. A. GERMAIN enfin incrimine l'insuffisance de la compensation sanguine per-opératoire dans le déterminisme de la fibrinolyse; chez les malades âgés, dont la masse sanguine est normalement abaissée, les transfusions doivent très largement dépasser les pertes calculées par pesées.

Citons enfin une étude de A.F. LINCOLN et MOORMAN sur la fibrinolyse après chirurgie thoracique: ces auteurs ont étudié chez 110 opérés du thorax et 40 malades de chirurgie générale l'activité fibrinolytique du plasma avant, pendant et après l'intervention. En chirurgie générale, l'augmentation post-opératoire de la lyse a été discrète, mais plus importante dans les suites de la chirurgie thoracique. La présence de tuberculose pulmonaire n'a pas augmenté la fibrinolyse post-opératoire.

DEUXIEME PARTIE

PREVENTION ET TRAITEMENT

--:

En 1955 encore, "le traitement des accidents hémorragiques de la fibrinolyse du cancer prostatique se résumait en la transfusion de sang frais, associée aux oestrogènes" (J.P. SOULIER). Le propionate de testostérone aggrave les signes cliniques et fait réapparaître la fibrinolyse, alors que l'arrêt de la testostérone et la reprise de l'oestradiol entraînèrent la disparition des phénomènes lytiques et la réascension du fibrinogène à un taux proche de la normale: cela à deux reprises différentes.

Et SOULIER ajoute que l'emploi de l'inhibiteur d'enzymes protéolytiques tiré du soja "Soy bean trypsin inhibitor" proposé par TAGNON, constituerait la seule thérapeutique spécifique. Mais l'inhibiteur de la trypsine n'est pas encore commercialisé en France et sa tolérance est encore mal précisée (mars 1955).

En Février 1956, J.P. SOULIER énumérait les moyens thérapeutiques à opposer aux états dits de fibrinolyse: les transfusions de sang total, geste essentiel en cas d'hémorragie, puisqu'à la fois elles compensent la perte sanguine, et la carence en fibrinogène et en facteurs divers de coagulation. D'ailleurs

ces facteurs peuvent également être administrés sous forme d'injections de plasma, qui apporte de 2 grammes 50 à 3 grammes pour 1000 de fibrinogène. Au Centre National de la Transfusion Sanguine, on prépare des solutions de fibrinogène à 2 pour 100, produit purifié bien toléré qui permet presque toujours d'obtenir l'arrêt du syndrome hémorragique. Mais il faut injecter des quantités suffisantes de fibrinogène, cinq à six grammes au minimum. Mais la supériorité du fibrinogène sur le plasma, sur le sang total, n'est pas toujours évidente, ce qui se conçoit aisément, puisque la protéolyse perturbe d'autres éléments que les précurseurs de la fibrine.

Selon les formes étiologiques des fibrinolyse, d'autres mesures peuvent avoir à être envisagées :

- en cas de fibrinolyse obstétricale, l'hystérectomie, mais elle est de pratique délicate, et n'est pas toujours suivie de l'arrêt de l'hémorragie; même si elle se complète de transfusions abondantes et renouvelées;
- en cas de fibrinolyse du cancer de la prostate, nous avons vu que les oestrogènes peuvent faire disparaître temporairement, mais parfois aussi définitivement, le syndrome fibrinolytique, en même temps que peuvent rétrocéder et la tumeur prostatique et ses métastases.

On attendait donc les inhibiteurs d'enzymes dont LAUDE, VERGOZ et LEGER purent disposer en juin 1960. La préparation s'injecte par voie intra-veineuse, à la dose de 1.000.000 d'unités I.². (activité nécessaire pour inhiber l'activité d'une unité de trypsine SCHWERT et TAKENAKA). Dans une première publication ces auteurs français ont fait état de six obser-

vations de fibrinolyse chirurgicale , chez des cirrhotiques avec hématomèse, avec hypertension portale, traités par la ligature du pédicule vasculaire coronaire stomacique par une anastomose spléno-rénale précédée de splénectomie, par anastomose porto-cave latéro-terminale, par splénectomie, par anastomose omphalo-cave ou enfin par anastomose porto-cave. La tolérance du produit injecté par voie veineuse a toujours été parfaite. Son efficacité a paru pratiquement certaine. L'inhibiteur d'enzymes n'a qu'une action très brève, qui disparaît en une vingtaine de minutes. Les anti-enzymes paraissent capables d'inhiber la protéolyse.

Puis en février 1961, VERGOZ, M. LANDE et L. LEGER peuvent avec une expérience accrue être plus affirmatifs sur l'efficacité préventive et curative de l'inhibiteur de KUNITZ dit également CY 66 et spécialisé sous le nom d'INIPROL. Etant donné le mécanisme des fibrinolyse aiguës, trois traitements pouvaient être envisagés, valables d'ailleurs pour les protéolyse en général:

- un traitement préventif, évitant les causes de rupture de l'équilibre entre système activateur et système inhibiteur (puisque c'est la rupture de cet équilibre qui entraînera l'apparition "explosive" d'enzymes actifs. Quelles sont ces causes de rupture d'équilibre ? nous les avons vues plus haut, mais nous les rappellerons succinctement: incompatibilités protéiques, anoxie, choc de toute origine, emploi de l'adrénaline ou du chloroforme, délabrements tissulaires étendus, ou localisés à certains organes reconnus riches en enzymes fibrinolytiques, poumon, prostate, utérus. Tous ces facteurs sont particulièrement dangereux en présence d'une insuffisance hépatique primitive. L'ACTH, les corticoïdes

ne paraissent pas assurer de protection nette.

Jusqu'à l'avènement des inhibiteurs d'enzymes, seul le traitement substitutif avait quelque chance d'agir, mais de façon inconstante, incomplète et transitoire. Réanimation, restauration de la volémie, remplacement des substances détruites par les enzymes protéolytiques, réalisés, selon le stade évolutif de la protéolyse, selon le degré d'anémie atteint; on administre du sang total, du plasma normal, ou à activité anti-hémophilique conservée, des fractions purifiées, fibrinogène surtout. Pour assurer l'hémostase il suffit d'un gramme de fibrinogène par litre de sang. Dans les fibrinolyse graves, on ne décèle que des traces de fibrinogène. Il faudra donc injecter trois grammes de fibrinogène à un adulte moyen dont le volume plasmatique serait théoriquement de 2,8 litres pour une masse sanguine de cinq litres. Mais la puissance de ces enzymes protéolytiques est énorme, et la destruction de ces trois grammes de fibrinogène est réalisée en quelques minutes. Il est donc nécessaire de poursuivre sans relâche l'apport en fibrinogène, jusqu'à ce que la guérison soit obtenue, guérison qui demeure spontanée, et qui a lieu dans des délais absolument imprévisibles. Toutefois les observations montrent que si la guérison n'est pas atteinte en une dizaine d'heures au plus, le choc finit par apparaître avec évolution fatale.

C'est en définitive dans le domaine du traitement curatif assurant la neutralisation des enzymes protéolytiques, enrayant par conséquent l'évolution vers le choc et la mort, abrégeant aussi les délais nécessaires à l'obtention de la guérison, réduisant les besoins du traitement substitutif

que l'inhibiteur d'enzymes paraît actuellement le plus efficace. En réalité, l'inhibiteur d'enzymes est connu depuis 1936, date à laquelle il a été isolé du pancréas par KUNITZ et NORTHOP, mais faute de techniques d'isolement et de purification, il ne pouvait être utilisé en clinique humaine.

C'est - une fois encore - grâce aux chimistes que le produit a pu devenir accessible au thérapeute. Il s'agit d'un polypeptide de poids moléculaire voisin de 6000, lié dans le pancréas à la chymotrypsine et à la trypsine, aux propriétés également protéolytiques. En rompant les liaisons stoechiométriques qui les unissent, on a réussi à les isoler.

Expérimentalement et in vitro, l'inhibiteur de KUNITZ s'est montré actif sur la fibrinolyse. On peut l'introduire dans un système fibrinolytique artificiel composé de produits aussi purifiés que possible, plasminogène et ses activateurs, formant le système lytique proprement dit, fibrinogène transformé en fibrine par l'adjonction de thrombine, et qui formera ainsi le substrat sur lequel s'exercera l'action du système lytique (VERGOZ, LANDE et LEGER).

Cette action du système lytique consiste en une redissolution irréversible de la fibrine; action qui n'a pas lieu lorsque l'inhibiteur est présent en quantité suffisante. Dans les récentes applications cliniques, l'unité IP a été remplacée par l'unité anti-CHb avec pour correspondance une unité anti-CHb pour 4.000 unités I.P.

Dans une série de 15 cas de fibrinolyse aiguë, LEGER en septembre 1960 enregistrerait encore trois évolutions mortelles. Dans la

série de 39 cas de février 1961, on ne compte pas de morts et l'efficacité du traitement est apparue avec netteté sur le plan clinique comme sur le plan biologique. Restent encore à discuter les modalités d'administration de l'inhibiteur; on pourra injecter primitivement des doses modérées mais on pourra également s'abstenir, pour n'intervenir qu'à l'apparition des accidents. Après n'avoir utilisé l'inhibiteur qu'à l'apparition du syndrome fibrinolytique, VERGOZ, LANDE et LEGER procèdent maintenant de façon préventive en injectant systématiquement un million d'unités d'inhibiteur de peptidases, lors de la dissection du pédicule hépatique s'il s'agit d'anastomoses spléno-rénales; si un suintement sanguin anormal se produit malgré tout, on renouvelle l'injection.

Dans les fibrinolyse aiguës obstétricales également l'inhibiteur de KUNITZ rend de grands services, et a permis la guérison d'un malade de LEVY, PARENT, NICOLAS et MERGER.

Le traitement doit être entrepris d'urgence, sans attendre les résultats du bilan hématologique complet. Dès le diagnostic porté, sur le vu d'hémorragies incontrôlables, même sous forme de suintement, on entreprend le traitement standard, avec administration simultanée de sang, de fibrinogène et d'inhibiteur:

- le sang: les transfusions de sang frais rétablissent la masse sanguine, diminuent l'anoxie mais ne combattent pas le défaut de coagulation;
- le fibrinogène: la perfusion intra-veineuse rapide est indispensable, la dose utile variant entre six et douze grammes;

- l'inhibiteur d'enzymes: par voie intra-veineuse, il sera injecté d'emblée, la posologie conseillée par MERGER et ses collaborateurs étant de 2.000.000 d'unités IP, inhibitrices de peptidases, ce qui va lutter contre la destruction prématurée des caillots. Le traitement sera complété enfin par :

- la perfusion intra-veineuse du plasma, concentré, en diluant deux flacons de plasma sec dans un seul flacon d'eau distillée. Mais il faut se rappeler que les grandes quantités de plasma sont toujours susceptibles de provoquer le choc. Naturellement on aura fait au préalable un prélèvement de sang veineux, qui permettra l'étude de la coagulabilité et le diagnostic précis. Par ailleurs, on recherchera cinq tests:

- l'étude du temps de coagulation, parfois normal ou subnormal dans les fibrinolyse pures;

- l'étude de la coagulation sanguine en présence de thrombine, la coagulation ne se fait pas dans le cas de fibrinolyse;

- l'observation du caillot éventuellement formé, dont la lyse sera complète en 30-60 minutes au lieu de 48 heures;

- dans cette éventualité on donnera 6.000.000 d'unités d'inhibiteur de KUNITZ;

- le dosage du fibrinogène sanguin, pour lequel certaines techniques assurent un résultat approximatif en trente minutes;

- le temps de Howel enfin, plus instructif que le temps de coagulation du sang total, permettant en outre d'étudier le pouvoir correcteur comparatif du fibrinogène et du plasma, la thérapeutique pouvant ainsi être

mieux nuancée.

Le traitement préventif et curatif des fibrinolyse est donc arrivé à un tournant qui semble décisif, puisque jusqu'ici le traitement substitutif était souvent inefficace et d'effet très transitoire. Il s'agit surtout de permettre au malade de franchir le stade aigu et d'atteindre la guérison spontanée qui du fait des mesures appropriées, sera d'ailleurs très accélérée.

CONCLUSIONS

-:-

I. Une meilleure connaissance du mécanisme des syndromes hémorragiques par absence de coagulation sanguine a permis de préciser l'existence et l'intervention de divers facteurs et ainsi de situer exactement le trouble en cause. On a ainsi pu isoler les fibrinolyse, dont les formes aiguës surviennent surtout :

- dans certains états médicaux tels que cancer de la prostate, cirrhose hépatique, hémopathies malignes,
- dans les suites opératoires, plus particulièrement lors de la création d'anastomoses porto-caves, de splénectomie, d'exérèse de cancer prostatique, ce qui confond deux ordres de circonstances favorisant, la maladie causale, l'intervention chirurgicale;
- dans le post partum enfin.

II. Devant cette baisse, voire cette disparition du fibrinogène sanguin, on pouvait penser qu'un traitement substitutif, rétablissement du volume sanguin par des transfusions, administration du fibrinogène, pourrait rétablir la situation; il n'en est rien, puisque la destruction des éléments de coagulation par les enzymes protéo-

lytiques se poursuit à un rythme accéléré; il faut donc, en même temps, introduire dans la circulation l'enzyme inhibiteur de la protéolyse, ce qui est possible depuis peu, avec un produit suffisamment purifié et dissocié.

III. Depuis quelques mois, des succès thérapeutiques ont été ainsi obtenus dans des cas autrefois promis à une évolution fatale dans une forte proportion des cas. La méthode actuelle qui associe l'emploi de l'inhibiteur de la fibrinolyse, les transfusions de sang frais, et l'administration de fibrinogène par voie veineuse, permet au malade de franchir la phase critique du syndrome et d'atteindre plus précocement à la guérison, qui reste spontanée. En multipliant les essais cliniques, on saura dans un proche avenir si les espoirs ainsi soulevés sont vraiment confirmés.

-:-

Vu :

Le Président :

Signé : LORTAT-JACOB

Vu :

Le Doyen :

Signé: L.BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé: J.H.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

P. ABOULKER, J.P. SOULIER, M.J. LARRIEU,
O. WARTELLÉ.

Syndrome hémorragique avec fibrinolyse associée au cancer de la prostate.

Presse Méd.LXIII pages 353-354 9 mars 1955

T. ASTRUP

La fibrinolyse

IIIème Cong.Soc.Int.Europ.Hématol.
Rome Oct.1951.

P. BOULET, H. SERRE, J. MIROUZE

Syndrome hémorragique mortel par fibrinolyse aiguë au cours d'une leucose myéloïde

Soc.Sc.Méd.Montpellier 4 déc.1953

GOODPASTURE

Fibrinolysis in chronic hepatic insufficiency

Bull.John Hopkins Hosp.XXV page 330
1914.

J. GRASSET, A.J. BRET

Les incoagulabilités sanguines en obstétrique

Presse Méd.LIX p. 1415-1417 27 Oct. 1951.

O. KAESER

Fibrinolyse dans certains cas de

décollement prématuré du placenta
Rev.Hematol.VII pages 55-59 1952

M. LANDE, D. VERGOZ, L. LEGER
Essai de traitement de la fibrinolyse
par les inhibiteurs d'enzymes
Presse Méd.LXVIII pages 1255-1256
25 Juin 1960

J. LEVY, B. PARENT, A. NICOLAS, R. MERGER
Fibrinolyse aiguë chez une accouchée
guérison par l'inhibiteur de Kunitz
Presse Méd LXIX pages 849-850 22
avril 1961.

G. LORD
Fibrinolyse aiguë mortelle après
arthrodèse de la hanche
Mém.Acad.Chir.30 Novembre 1960

R.G. MAC FARLANE
Fibrinolysis following operation
Lancet page 10 1937 et page 309 1938

G.MARCHAL, C. FRILEUX, G. BILSKI-PASQUIER
et collaborateurs
Fibrinolyse mortelle au cours d'une
anastomose porto-cave pour cirrhose
compliquée d'hématémèses récidivantes
Presse Méd.LXVII pages 1851-1853 28
Oct. 1959

R. MARX, B. BOVATTI
Sur la fibrinolyse pendant le cycle
menstruel.
IIIème Cong.Int.Europ.Hémt.Rome 1951

J.P. SOULIER, J. MAHEY
Syndromes hémorragiques mortels avec
incoagulabilité totale par défibrina-
tion et avec fibrinolyse. I. Au cours

des exérèses pulmonaires. II. A la suite d'un avortement provoqué
Rev. Hémat.VII pages 30-47 et 48-54 1952

J.P. SOULIER

Les fibrinolyse. Que faut-il savoir sur les états dits de fibrinolyse et quelles possibilités thérapeutiques comportent-ils ?
Presse Méd LXIV pages 212-213 4 Fév. 1956

M. STEFANINI, E.W. CAMPBELL, G.I. PLITMAN
L. SALOMON

Coagulation defects due to acquired anti-coagulants and fibrinolysis; their detection and treatment
Bull.New.England Med.Center XV pages 23-31 1953

H.J. TAGNON

Le syndrome de fibrinolyse prostatique
Acta Clin.Belg.IX page 2 1954
Am.Journ.Med.XV pages 875-884 1953
Cancer VI page 1 1953

A. VACHON, J. FAVRE-GILLY, F. POTTON

Fibrinolyse hémorragique au cours d'une cirrhose ictérique
Soc.Méd.Hôp.Lyon.séance du 5 Mai 1952 in Lyon Méd 1952

D. VERGOZ, M. LANDE, L. LEGER

Prévention et traitement des fibrinolyse
Presse Méd. LXIX pages 339-342 18 Février 1961.

TABL DES MATIERES

--

Introduction	17
Première partie - Formes étiologiques	22
Deuxième partie - Prévention et traitement	37
Conclusions	45
Bibliographie	47

--

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui ne seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

